

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

T H E S E

Pour le

1335

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

Par

BLAISE Alain

Né le 27 Juillet 1933 à Vivier-au-Court
(Ardennes)

Presentée et soutenue publiquement le :

1962

:-:

" ETUDE THERAPEUTIQUE D'UNE ASSOCIATION D'UN SEL DE POTASSIUM
ET D'UN DERIVE DE L'ACETYL-CHOLINE DANS LES CONSTIPATIONS
CHRONIQUES PAR ATONIE"

:-:

Président : Monsieur le Professuer DE GENNES

1962

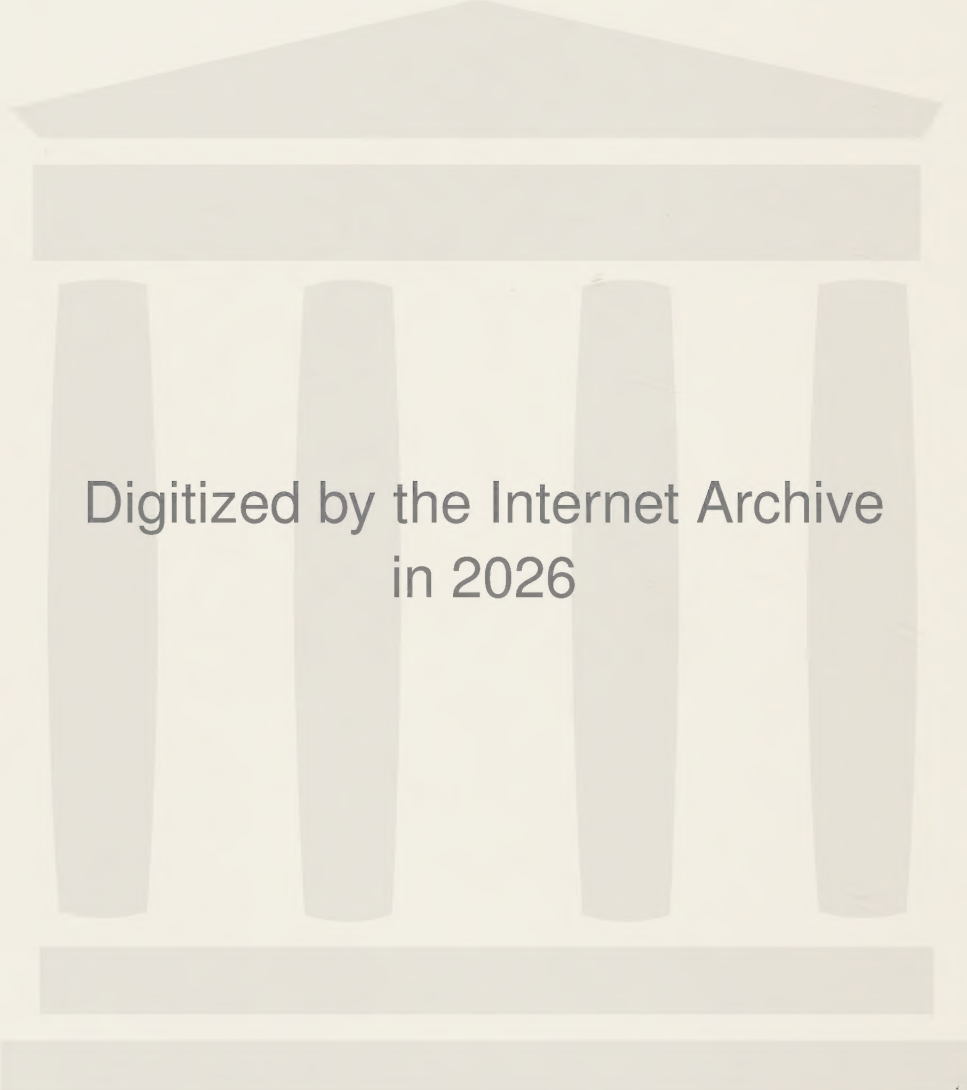


A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550219_0037

à Monsieur le Docteur BENS AUDE

dont l'amitié à mon égard ne
s'est jamais démentie et qui aura
été mon " Maître à penser ".

à Monsieur le Professeur DE GENNES

Professeur de la Chaire Propédeutique,

Hôpital Broussais

Membre de l'Académie de Médecine,

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand Honneur
d'accepter la Présidence de cette
thèse,

Hommages respectueux.

à MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Professeur LENEGRE

Monsieur le Professeur BARIETY

Monsieur le Professeur SENEQUE

Monsieur le Professuer DESVIGNES

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur BROCC

Monsieur le Professeur DEBRE

INTRODUCTION

La synergie médicamenteuse étudiée dans ce travail tire son originalité de la potentialisation des effets des deux composants sur la motilité colique.

Elle s'adresse plus spécialement au traitement des constipations fonctionnelles dites par atonie ou mieux par hypotonie vagale, et non aux constipations dites spasmodiques où il est plus légitime de calmer la vague que de l'exciter.

De fait, en clinique, cette discrimination, extrêmement théorique, est difficile à mettre en évidence, parce que nous ne possédons pas de test valable de l'état réel du tonus neuro-végétatif de l'intestin (CATTAN - 8).

Le produit étudié ici est une association d'un sel de potassium et d'un dérivé de la choline, actif par voie buccale. Chacun de ces deux composants a fait l'objet de nombreux travaux.

L'ACÉTYL - CHOLINE ET LE COLON

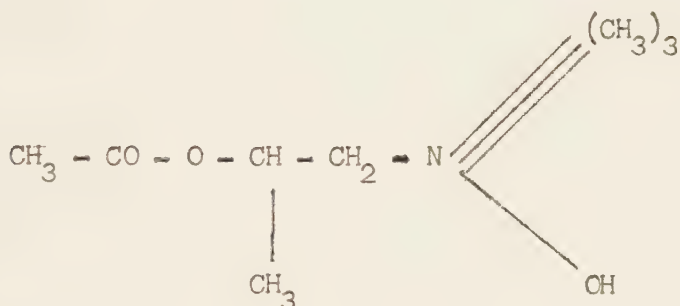
Les données physiologiques montrent que l'acétyl-choline est l'hormone responsable de l'automatisme, de l'augmentation du tonus et des contractions rythmiques de l'intestin (DEBAY - 11). Elles mettent en relief le caractère cholinergique fondamental des réactions de cet organe. La synthèse de l'acétyl-choline est réalisée par les éléments ganglionnaires intestinaux à partir de la choline et suppose une chaîne de réactions diastasiques complexes que catalysent simultanément de nombreux facteurs (tel, entre autres, le chlorure de potassium) dont la présence a été expérimentalement démontrée par les travaux de MINZ en particulier (21).

Sur le plan thérapeutique, se justifie de ce fait le traitement de certains troubles de la motricité intestinale à l'aide de substances choliniques à action parasympathomimétique prédominante.

L'idéal serait de pouvoir utiliser l'acétyl-choline, qui est l'hormone parasympathique par excellence. Malheureusement, les sels d'acétyl-choline sont trop rapidement hydrolysés dans le tube digestif et ils ne sont pas actifs par voie buccale. Par voie parentérale, ils déterminent de phénomènes vasculaires fort gênants qui contre-indiquent leur emploi en pathologie digestive.

Deux dérivés de la bête-méthyl-choline ont donc été retenus : l'acétyl-bête-méthyl-choline et la carba minoyl-bête-méthyl-choline, à cause de leur stabilité, de leur faible toxicité et de leur action avantageuse sur la motilité de l'intestin sans qu'on ait à redouter d'effets secondaires inopportuns.

L'acétyl-béta-méthyl-choline a été la substance la plus largement utilisée. Sa formule chimique est la suivante :



Ce corps a été surtout employé sous forme de chlorure et principalement de bromure. L'acétyl-béta-méthyl-choline, synthétisé par MAJOR et CLINE, a été étudiée expérimentalement par MYERSON, puis par W.O. ABBOTT (1). Elle a, en gros, les propriétés pharmacodynamiques de l'acétyl-choline (COMBEMALE, PARIS et VANLERENBERGHE -9), c'est à dire qu'elle ralentit le coeur, abaisse la pression artérielle, dilate les vaisseaux périphériques, stimule les sécrétions glandulaires, augmente le tonus et le péristaltisme de l'intestin. A forte dose, elle produit des douleurs abdominales et des vomissements. Mais, plus stable que l'acétyl-choline, elle est active par voie buccale et elle est moins toxique. Plus exactement, la marge entre les doses utiles et les doses toxiques est beaucoup plus grande pour l'acétyl-béta-méthyl-choline.

Ce produit a été utilisé avec succès, pour la première fois, semble-t-il, en 1940 par LAW (20) chez des enfants de vingt mois à quinze ans, atteints de mégacolon. BARENBERG, GREENE et GREENSPAN (3), en 1941 P.G. PETERMAN (22), en 1945, rapportent à leur tour des résultats excellents chez des enfants atteints de Mégacolon congénital. CATTAN, de son côté, a obtenu depuis quelques très beaux succès (7).

Ce même auteur a utilisé des médications à tendance vagomimétique dans certaines constipations fonctionnelles (5). Il lui est apparu, chez les femmes aux environs de la quarantaine, où la constipation est surtout fonction de l'habitude de prendre des laxatifs quotidiens, que la période d'adaptation au nouveau régime, celle de la suppression des toxiques, est plus facilement supportée si, pendant une période de huit à dix jours, on prescrit chez ces malades des médications à tendance vagomimétique. Parmi celles-ci, il a surtout utilisé la prostigmine en injections sous-cutanées. Mais, au même but que la prostigmine, peuvent également concourir les sels de choline, en premier lieu l'acétyl-béta méthyl-choline.

Ainsi, au début, on a eu l'idée d'utiliser les dérivés de la choline dans le dolicho-mégacolon ; cette idée dérive tout naturellement des hypothèses pathogéniques qui sont généralement admises dans cette affection (CATTAN - 6).

D'autre part, certaines constipations fonctionnelles sont dues, elles aussi, à une hypovagotonie. Il est donc normal d'essayer de remédier à l'hypovagotonie par l'administration de dérivés de la choline.

LE POTASSIUM ET LE COLON

L'action du potassium sur le colon a bien été étudiée par GUERRE, dans la thèse (14). Pour cela, il a utilisé la technique du sigmoïdogramme, laquelle a été mise au point par AELION (2).

GUERRE arrive à la conclusion que " l'intégrité du capital potassique est indispensable à une fonction motrice colique normale " Cette opinion est à rapprocher de celle de DANY (10) en ce qui concerne la déperdition potassique des cures thermales, facteur de ballonnement et de constipation.

Il faut sans doute incriminer les variations du potassium tissulaire ; en effet, la kaliémie semble peu modifiée dans son taux.

De son côté, HAZARD avait déjà fait des constatations semblables (15,16,17,18,19). Il a conclu : "Element indispensable à l'action des parasymphomimétiques, le potassium renforce sur le duodénum isolé du rat l'effet excitant du plus typique d'entre eux : l'acétyl-choline".

Appliquant ces notions, GUERRE administre des sels de potassium :

- d'une part, à des sujets normaux : il n'y a aucun effet sur le colon ;
- d'autre part, à des sujets présentant une constipation spasmodique : il n'y a, non plus, aucune modification.

Cette expérimentation a porté sur douze malades présentant une constipation atonique. Les effets ont été favorables ; le traitement a été toujours bien supporté et dépourvu de dangers, à condition toutefois que le fonctionnement rénal soit normal. Les résultats en ont été encourageants ; il s'agit d'une activité réelle sur la motilité colique, qui a été vérifiée par le cologramme.

Partant de ces données, A. BENSAUDE et J. MILSTEIN (4) ont étudié l'activité thérapeutique d'une association de mucilage d'ispaghule et de citrate de potassium, dans le cadre des constipations chroniques par atonie.

Ils ont obtenu des résultats satisfaisants dans onze cas sur quatorze dans un lot de malades prenant de l'ispaghule pur.
D'autre part, dix sept malades sur vingt-et-un rétablissent leur transit avec la préparation contenant du potassium. Le produit, dans l'ensemble, avait été bien toléré et les auteurs remarquaient que le citrate de potassium, sel de potassium alcalin, avait un effet constant sur la motilité colique et était mieux toléré, semble-t-il que les sels acides de potassium.

L'acétyl-béta-méthyl-choline ayant été utilisée avec succès, d'abord dans les dolichomégacolons, puis dans certaines constipations fonctionnelles ayant montré l'efficacité de l'administration de sels de potassium à des constipés au côlon atone ; enfin, le potassium renforçant l'action des parasymphomimétiques et en particulier de l'acetyl-choline, il a semblé opportun d'associer dans une même formule :

- d'une part, un sel de potassium
- d'autre part, le bromure d'acétyl-béta-méthyl-choline.

C'est ce produit que nous avons expérimenté cliniquement et dont nous rapportons les résultats.

CHOIX DU SEL DE POTASSIUM

Théoriquement, ce qui importe, c'est d'amener l'ion potassium au contact de la muqueuse intestinale.

On peut donc utiliser les sels de potassium alcalins : carbonate, citrate, tartrate, ou des sels acides : nitrate ou chlorure (DURLACH - 12) Il suffit que le produit soit employé sous une forme bien tolérée par la voie digestive.

GUERRE a, en clinique humaine, effectué ses travaux sur un sel acide : le chlorure de potassium, à raison de 1 gramme par 10 kilos de poids. Ces doses ont été bien supportées. Deux malades seulement ont accusé des brûlures gastriques passagères, de l'inappétence. Aucun signe d'intolérance générale n'a été noté. Il n'a pas été observé de signes de réactions intestinales ou d'irritation.

Néanmoins, l'emploi thérapeutique du potassium dans le traitement de la constipation orientait plutôt vers un sel alcalin. Il n'est pas inutile de rappeler à cet effet que les eaux de Chatel-Guyon, réputées pour leur action laxative, contiennent un sel alcalin : 0,260 gramme par litre de bicarbonate de potassium.

Ainsi, BENSAUDE A. et MILSTEIN J. avaient, dans leur formule, associé à l'ispaghule un sel alcalin de potassium : le citrate de potassium ; celui-ci leur semblait plus actif que le chlorure ; par ailleurs, le citrate a meilleur goût que le chlorure.

Pour la fabrication du produit expérimenté ici, le citrate de potassium avait été retenu. Mais, pour des raisons d'ordre purement technique, ce sel a dû être abandonné. Il a été remplacé par un autre sel alcalin : le tartrate de potassium.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Elle a été réalisée par Mademoiselle le Professeur BLANPIN, au Laboratoire de Pharmacodynamie de l'Ecole de Médecine de Tours. Nous nous contenterons de rapporter ses conclusions.

1° Expérimentation in vitro

Les essais ont eu pour but de rechercher si le produit expérimenté possédait une activité contracturante sur la fibre lisse intestinale et de doser l'intensité de cette activité afin de comparer à celle du principe actif à l'état pur. L'auteur a eu recours au duodénum isolé du rat.

Elle a constaté que deux solutions de même titre de bromure d'acétyl-béta-méthyl-choline, faites à cinq jours d'intervalle, possédaient la même activité contracturante sur le duodénum isolé du rat. D'autre part, l'activité contracturante du bromure d'acétyl-béta-méthyl-choline se trouve diminuée d'un tiers lorsqu'il est dissous en présence des divers sels de potassium entrant dans la composition du médicament étudié.

Lorsque la poudre est conservée au Laboratoire, à l'air sans précautions spéciales, elle prend un aspect hygroscopique et donne en solution aqueuse un liquide de pH = 6,6. Une telle solution conserve néanmoins intégralement l'activité contracturante du premier jour.

2° Expérimentation in vivo

Cette expérimentation a été conduite sur des souris albinos endormies par injection intra-péritonéale de penthio-barbital ; une large laparotomie permet d'exposer, sans y toucher, le maximum d'anses intestinales. A ce moment, le contact d'une goutte d'une solution de titre convenable de bromure d'acétyl-béta-méthyl-choline détermine une contraction violente et immédiate de l'anse intestinale, ainsi traitée. A noter que, pour être valable, la réponse doit se produire de façon quasi explosive, en tous cas dans les trois secondes, après s'être assuré que l'intestin ne présentait pas de mouvements propres anormalement accélérés qui fausseraient les conclusions.

Le principe de l'essai consistait donc a traiter des lots d'animaux par des doses croissantes de bromure d'acétyl-béta-méthyl-choline pur et additionné des sels qui entrent dans la composition du médicament étudié.

On constate que la dose contractant les intestins de 100 pour 100 des animaux ainsi traités est identique pour le bromure d'acétyl-béta--méthyl-choline pur et pour la poudre complexe constituant le médicament.

3° Toxicité chronique

Des rats albinos ont été divisés en deux lots :

- le lot A, servant de témoin, n'a reçu par sonde oesophagienne, qu'une bouillie inerte de poudre de gomme arabique.

- le lot B, recevait de la même façon une bouillie additionnée du mélange médicamenteux à raison d'une gélule par kilo et par jour.

Ces traitements ont été poursuivis pendant 66 jours. A la fin du traitement, tous les animaux ont été sacrifiés. Les différents organes soumis à l'examen anatomo-pathologique n'ont pas montré d'altérations dégénératives histologiquement notables.

Le médicament ainsi administré quotidiennement à des rats à une dose dix fois supérieure à la dose prévue pour 24 heures en thérapeutique humaine, n'a pas eu de retentissement fâcheux sur la croissance des animaux et n'a pas entraîné de lésions des principaux organes et viscères, les rats ayant un comportement sensiblement identique à celui du lot témoin.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Dans l'absolu, le matériel d'expérimentation de ce travail n'aurait dû porter que sur un lot de malades ne comportant que des constipations fonctionnelles atoniques pures par hypoparasympathicotonie.

Pour ce faire, il aurait fallu pratiquer chez l'ensemble des patients un sigmoïdogramme qui aurait montré chez les atoniques les modifications graphiques de l'enregistrement colique : absence de contractions réalisée à l'extrême chez les porteurs de dolichomégacolon. On conçoit la difficulté de pratiquer en clinique un tel choix dans le cadre de l'expérimentation d'un produit à visée laxative.

En effet, les constipations fonctionnelles ne relèvent pas toutes de la même pathogénie. Il en est certainement de "spasmodiques" où il est plus légitime de calmer le vague que de l'exciter, et qui relèvent de l'atropine et de ses dérivés. Il en est d'autres où une hypertonie sympathique ou bien hypotonie vagale, difficilement décelable d'ailleurs en clinique, indique les parasympathomimétiques, les sympatholytiques ou les infiltrations du sympathique lombaire. Entre ces diverses pathogénies, il est difficile de choisir en clinique humaine, parce que nous ne possédons pas de test valable de l'état réel du tonus neuro-végétatif de l'intestin. C'est pour cela que le traitement physio-pathogénique des constipations ne peut être conduit que par essais successifs (CATTAN - 8).

Les sujets que nous avons choisis sont donc des malades du "tout venant", dont l'interrogatoire ou les antécédents orientait plutôt vers la catégorie des atoniques. Parmi ceux-ci, un certain nombre présentaient des douleurs abdominales, des alternatives de diarrhée - constipation, témoignant d'une colite thérapeutique. D'autres, au contraire, se présentaient comme des constipés fonctionnels décompensés, alternant des phases de constipation vraie pendant lesquelles l'exonération intestinale était nulle ou très insuffisante, et des périodes de débâcle intestinale. Chez d'autres enfin, la constipation non décompensée se traduisait par une exonération lente et difficile.

Les sujets sur lesquels l'expérimentation a porté ont été choisis en plusieurs endroits : parmi les malades du Service du Docteur BENSAUDE à l'Hôpital du Raincy, parmi les pensionnaires d'une Maison de Retraite dépendant de ce même Hôpital, parmi les malades de la consultation de Gastro-Entérologie du Docteur CATTAN à l'Hôpital St Antoine, et enfin parmi les malades de la clientèle privée du Docteur BENSAUDE.

OBSERVATION No. 1

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame DAL... âgée de 81 ans

Elle présente une constipation ancienne extrêmement opiniâtre, n'ayant une selle que tous les quatre ou cinq jours. Deplus, cette selle doit être déclenchée par injection sous-cutanée de prostigmine. C'est une selle grumeleuse, non formée.

A l'examen, l'abdomen est tendu, ballonné ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour.

Dès le début, on assiste à l'émission d'une selle ; pendant trois jours, la malade a une selle quotidienne. Mais ce résultat est sans lendemain : la constipation se réinstalle malgré la poursuite du traitement.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 2

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

Madame MAH est agée de 85 ans.

Elle présente une constipation ancienne opiniâtre, qui nécessite le recours régulier au sulfate de soude à doses purgatives, à l'huile de ricin et aux injections sous-cutanées de prostigmine.

On assiste alors à une débâcle semi-liquide.

A l'examen, l'abdomen est ballonné, mais il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour.

Les deux premiers jours, il y a émission d'une selle quotidienne; mais ce résultat ne persiste pas, malgré la poursuite du traitement.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 3

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame LEV est âgée de 68 ans

Elle présente une constipation ancienne opiniâtre, nécessitant le recours aux lavements et aux injections sous-cutanées de prostigmine. La selle obtenue ainsi est semi liquide.

A l'examen, l'abdomen est normal ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour.

Vingt-quatre heures après, elle émet une selle moulée, mais peu abondante. Ce résultat se maintient encore pendant deux jours. Puis, le transit se ralentit à nouveau malgré la poursuite de médicament.

Après un arrêt du traitement, la reprise du médicament détermine les mêmes effets que la première fois.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 4

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame MES est âgée de 76 ans.

Elle a fait une hémiplegie gauche flasque il y a quatre mois; actuellement, les réflexes sont réapparus.

Elle présente une constipation ancienne nécessitant actuellement le recours aux injections sous-cutanées de prostigmine, qui provoquent une selle non formée, semi-liquide.

A l'examen, l'abdomen est normal; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour.

Vingt-quatre heures après le début du traitement, elle a une selle formée ; ce résultat persiste pendant deux jours. Puis, la constipation s'installe à nouveau malgré la poursuite du traitement.

La tolérance au médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 5

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame DOD est âgée de 36 ans.

Elle a eu six grossesses. Elle est constipée depuis trois ans environ, ayant une selle tous les deux ou trois jours. Elle a recours aux laxatifs les plus irritants à base de phénol-phtaléine, qui déclenchent une selle non moulée après quelques coliques.

A l'examen, la paroi abdominale est flasque, affaissée ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe une mucilage (coréine) et de l'huile de paraffine.

Dès le début, il y a émission d'une selle quotidienne, moulée, facile sans colique. Ce résultat se maintient non seulement pendant la durée du traitement (cinq jours), mais aussi après son arrêt, mucilage et huile de paraffine étant bien entendu poursuivis.

Le passage des laxatifs irritants aux régulateurs mécaniques du comportement intestinal s'est fait de la façon la plus facile pour la malade, sans période de "rééducation" pénible.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 6

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame LEV est âgée de 63 ans.

Elle est constipée depuis une dizaine d'années. Elle a utilisé l'huile de paraffine et les mucilages, mais n'a pas persévéré suffisamment pour obtenir un résultat satisfaisant. Depuis, elle a pris l'habitude d'avoir recours aux laxatifs les plus divers ; de cette façon, elle a une selle tous les trois jours environ, mais non formée et avec quelques coliques.

A l'examen, l'abdomen est normal ; il n'existe aucune douleur ni spontanée ni provoquée.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour. On lui associe du Molagar et de la Coréine en paillettes.

Dès le premier jour, on assiste à l'émission d'une selle quotidienne, peu moulée le premier jour, bien moulée ensuite. Ce résultat est obtenu pendant les quatre premiers jours du traitement ; celui-ci est poursuivi pendant trois jours encore ; puis, seuls mucilage et huile de paraffine sont continués ; il y a alors une selle tous les deux jours, moulée. Le résultat, bien que peu spectaculaire, a été cependant satisfaisant.

La tolérance au médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 7

— ② — ③ — ④ — ⑤ — ⑥ — ⑦ — ⑧ — ⑨ — ⑩ — ⑪ — ⑫ — ⑬ — ⑭ — ⑮ — ⑯ — ⑰ — ⑱ — ⑲ — ⑳ — ㉑ — ㉒ — ㉓ — ㉔ — ㉕ — ㉖ — ㉗ — ㉘ — ㉙ — ㉚ — ㉛ — ㉜ — ㉝ — ㉞ — ㉟ — ㊱ — ㊲ — ㊳ — ㊴ — ㊵ — ㊶ — ㊷ — ㊸ — ㊹ — ㊺ — ㊻ — ㊼ — ㊽ — ㊾ — ㊿

Madame BUL est âgée de 52 ans.

Elle souffre d'une dyskinésie biliaire. Elle présente une constipation remontant à six ou sept ans.

Elle a, habituellement, une selle tous les deux ou trois jours. Elle abuse des laxatifs les plus irritants, à base de phénolphtaléine, qui déclenchent une selle semi-liquide avec quelques coliques.

A l'examen, l'abdomen est normal ; on retrouve un gargouillement de la fosse iliaque droite. A noter d'autre part une sensibilité à la palpation de la région vésiculaire.

Un lavement baryté, effectué il y a un an, avait montré l'existence d'un dolicho-sigmoïde.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe l'huile de paraffine (Molagar) et un mucilage (Coréine).

Très vite, on assiste à l'émission d'une selle quotidienne, moulée, facile. Ce rythme se poursuit tant que le médicament est administré ; il redevient plus lent (une selle tous les deux jours) après son arrêt.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No.8

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame FER est âgée de 68 ans.

Elle a eu une hémiplegie gauche il y a huit mois ; la récupération est actuellement excellente.

Elle est constipée depuis sa jeunesse et a recours périodiquement aux laxatifs les plus irritants. Elle a une selle tous les deux jours, extrêmement dure.

A l'examen, l'abdomen est légèrement ballonné ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jours ; on lui associe un mucilage (Coréine) et de l'huile de paraffine.

Dès le début du traitement, il y a émission d'une selle quotidienne moulée. Ce résultat persiste pendant quatre jours ; puis, le rythme se ralentit, la malade n'ayant plus qu'une selle tous les deux jours. La médication est arrêtée, mucilage et huile de paraffine étant poursuivis. Le rythme d'une selle tous les deux jours persiste, moulée, sans douleur.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 9

(continued)

Madame MOR est âgée de 67 ans.

Elle présente une constipation ancienne opiniâtre ; elle utilise les laxatifs les plus irritants sous forme de pillules et de tisanes. Elle se plaint de quelques douleurs coliques quasi-permanentes.

A l'examen, il existe une sensibilité de tout le cadre colique.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour. Dès les premières vingt-quatre heures, il y a émission d'une selle quotidienne moulée et facile. Mais, après trois jours de traitement, la malade se plaint de vertiges ; la médication est suspendue ; les vertiges disparaissent.

Il est à noter, dans ce cas, l'intolérance au médicament n'est pas survenue immédiatement, mais après un délai de trois jours. Les troubles accusés n'ont pas, d'ailleurs, été très importants.

OBSERVATION No. 10

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame LEG est agée de 85 ans.

Elle est constipée depuis de nombreuses années. Elle a usé et abusé de tous les laxatifs. Elle a une selle presque chaque jour, mais très dure et peu volumineuse.

A l'examen, l'abdomen est ballonné ; il n'existe pas de douleur, ni spontanée, ni provoquée.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui adjoint de l'huile de paraffine.

Après vingt-quatre heures de traitement, la malade émet une selle moulée, suivie d'une autre le lendemain. Pendant deux jours, elle n'a pas de selles puis le rythme quotidien se rétablit pendant trois jours. Malgré la poursuite du traitement, la constipation s'installe à nouveau.

La tolérance au médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 11

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Mademoiselle TEX est âgée de 80 ans

Elle est constipée depuis de nombreuses années. Elle utilise les laxatifs les plus divers et les plus irritants. Elle a même recours régulièrement à des lavements et provoque ainsi une débacle.

A l'examen, le côlon droit est gargouillant ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour.

Au bout de deux jours, elle émet une selle moulée, puis, pendant trois jours, il y a une selle quotidienne. Elle reste ensuite quatre jours sans aller à la selle et est obligée d'avoir recours à nouveau à un lavement.

La tolérance au médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 12

Madame ASR est agée de 76 ans.

Elle présente une constipation opiniâtre depuis six ans. Il lui arrive de n'avoir qu'une selle par semaine. Elle a usé de tous les laxatifs à base de phénol-phtaléine, qui provoquent une selle semi-liquide après quelques coliques.

A noter d'autre part qu'il s'agit d'une polyarthrosique très gênée par son infirmité.

A l'examen, l'abdomen est normal ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour, associée à l'huile de paraffine.

Le traitement n'a aucun effet ; mais la malade prend d'elle-même, en une seule prise, cinq gélules; ceci déclenche au bout de quelques heures une selle moulée, facile, sans coliques.

Cette dose importante a été parfaitement tolérée.

OBSERVATION No. 13

1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2810 2811 2812

Madame BAR est âgée de 79 ans.

Elle présente une constipation ancienne opiniâtre et utilise depuis longtemps des laxatifs à base de phénolphtaléine. Ses selles sont irrégulières et extrêmement dures.

A l'examen, l'abdomen est ballonné ; il n'existe pas de douleurs.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe un mucilage et de l'huile de paraffine.

Dès le début du traitement, il y a émission d'une selle quotidienne, moulée, mais après quelques jours de traitement, il y a apparition de coliques qui font suspendre l'administration du médicament. Les coliques disparaissent ; la constipation s'installe à nouveau.

OBSERVATION No. 14

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Monsieur LEC est âgé de 77 ans.

Il a subi en 1949 une gastrectomie subtotale pour ulcus et en 1958 une polypectomie rectale.

Il est constipé depuis plusieurs années, a une selle tous les deux ou trois jours environ, dure difficile ; il se plaint surtout de pesanteur abdominale.

A l'examen, l'abdomen est ballonné ; il n'existe aucune douleur.

Il prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe un mucilage et l'huile de paraffine.

Dès la première prise du médicament, le malade se plaint de bouffées de chaleur insupportables. Tout rentre dans l'ordre aussitôt l'arrêt du traitement.

OBSERVATION No. 15

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame MAR est âgée de 78 ans.

Elle est constipée depuis sa jeunesse ; elle a usé et abusé de tous les laxatifs irritants. Elle a une selle tous deux jours environ, lente, pénible, dure.

A l'examen, l'abdomen est ballonné ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe l'huile de paraffine.

Dès le début du traitement, il y a émission d'une selle quotidienne, moulée. Mais, après quelques jours, apparaissent des vertiges et des bouffées de chaleur ; le médicament est arrêté ; les troubles disparaissent ; la constipation s'installe à nouveau.

OBSERVATION No. 16

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame TOU est âgée de 71 ans.

Elle présente une constipation ancienne opiniâtre ; elle a une selle en moyenne tous les trois jours, selle le plus souvent déclenchée par l'absorption d'un laxatif à base de phénolphtaléine ; la selle est alors semi-liquide.

A l'examen, l'abdomen est normal ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée à raison de trois gélules par jour ; on lui associe un mucilage et de l'huile de paraffine.

Dès le début du traitement, il y a émission d'une selle quotidienne moulée, facile, sans coliques. Ce résultat se poursuit tant que le médicament est administré. Après son arrêt, le rythme de selles passe à une tous les deux jours, en amélioration sur l'état précédent de la malade.

OBSERVATION No. 17

-:-:-:-:-

Madame LEX est âgée de 76 ans.

Elle présente une constipation ancienne opiniâtre, n'ayant une selle que tous les trois ou quatre jours. Elle aussi a recours régulièrement aux laxatifs à base de bourdaine ou de phénolphtaléine, qui déclenchent une selle très pâteuse, presque liquide.

A l'examen, l'abdomen est normal ; il n'existe aucune douleur.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe de l'huile de paraffine.

Dès le début du traitement, il y a émission d'une selle quotidienne moulée, ce résultat se maintient pendant quatre jours ; le rythme des selles se ralentit ensuite, malgré la poursuite du traitement.

La tolérance au médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 18

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame LEC est âgée de 42 ans

Elle présente une constipation opiniâtre remontant à quelques années. Elle utilise régulièrement un laxatif à base de phénolphtaléine et une confiture laxative. Ses selles sont lentes, difficiles, pénibles.

Le lavement baryté a montré un ~~dolico~~-colon et une évacuation très imparfaite.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe de l'huile de paraffine.

Dès le début du traitement, et pendant huit à dix jours, il y a émission d'une selle quotidienne, sans colique. Puis, l'effet du médicament semble s'être épuisé. Il est cependant à noter que le malade ne se présente pas régulièrement à la selle.

La tolérance au médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 19

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame COU est âgée de 32 ans.

Elle vient consulter pour des rectorragies provoquées par la défécation, ses selles étant très dures.

C'est une constipée opiniâtre, surtout depuis sa sixième grossesse. Elle abuse des laxatifs à base de phénolphtaléine.

A l'examen, on trouve une hémorroïde de six heures, une grosse marisque postérieure. La rectoscopie montre une muqueuse normale jusqu'à vingt-cinq centimètres.

La radiographie du côlon montre un dolicho-sigmoïde et une évacuation imparfaite.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour ; on lui associe un mucilage (Coréine) et de l'huile de paraffine.

Dès la première prise du médicament, apparaissent des vertiges et des bouffées de chaleur, avec congestion du visage. Il y a intolérance au médicament.

OBSERVATION No. 20
-:-:-:-:-

Madame BIS est âgée de 28 ans.

L'anuscopie montre chez elle une anite ; la rectoscopie montre une muqueuse normale jusqu'à 25 cm.

De plus, depuis cinq ans, elle est très constipée ; elle aussi utilise régulièrement les laxatifs les plus irritants. Ses selles sont difficiles, dures.

Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois capsules par jour ; on lui associe du bismar.

Il y a une intolérance immédiate et absolue au médicament ; dès la première prise, apparaissent des nausées, des bouffées de chaleur, avec congestion du visage.

OBSERVATION No. 21

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Madame SCH est âgée de 52 ans.

Elle vient consulter pour une ulcération fissuraire simple de la commissure postérieure, qui a été très améliorée par des injections sous-fissuraires.

Il s'agit d'autre part d'une constipée de longue date qui a recours régulièrement à des purges provoquant une véritable débâcle.

Elle est d'abord mise à la prostigmine et au Spagulax associé au citrate de potassium. Le résultat n'est pas convaincant.

Elle prend alors l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de trois gélules par jour. On lui associe un mucilage (Coréine) et de l'huile de paraffine (Molagar).

Le résultat est excellent : la malade a une selle moulée par jour ; le traitement est poursuivi.

La tolérance au médicament a été excellente.

La tolérance du médicament a été excellente.

OBSERVATION No. 23

Madame FEN est âgée de 56 ans.

Elle est traitée pendant un certain temps par la prothyryne iodée pour une obésité d'origine thyroïdienne. C'est de plus une gastritique. C'est une constipée de longue date.

Elle consulte en Octobre 1962 pour des crampes douloureuses
anales à type de proctalgies fugaces.

Malgré cette notion qui indique plutôt une tendance à la spasticité et étant donné le passé d'atonie intestinale, on prescrit l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de six gélules par jour ; on lui associe le Bismuth-Mucilage, le Nujol, et le Benerva, pour agir sur l'élément névralgique.

Il y a, dans ce cas, intolérance absolue au médicament, sous forme de bouffées de chaleur avec congestion du visage à chaque prise du médicament. Ce dernier n'a eu aucun effet laxatif.

OBSERVATION No. 24

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Monsieur MAU est âgé de 60 ans.

Il a subi en 1952 une cholécystectomie pour lithiase.

C'est un constipé de longue date ; il présente une selle quotidienne moulée mais en utilisant des comprimés à base de phénolphtaléine et un confiture laxative.

Il se plaint d'une sensibilité abdominale avec douleurs diffuses et d'un météorisme abdominal. De plus, il se plaint de poussées hémorroïdaires.

A l'examen, on perçoit un gros bourrelet sigmoïdien. La rectoscopie montre une muqueuse rouge, écarlate, témoignant d'une colite thérapeutique.

Il prend l'association médicamenteuse expérimentée, a raison de trois gélules par jour ; on lui associe la Coréine en paillottes.

Le résultat est excellent ; le malade émet des selles moulées, sans colique.

Une radiographie du côlon pratiquée en cours de traitement montre une diverticulose colique descendante et transverse, et quelques diverticules sigmoïdiens. Le côlon est spasmé.

Le malade est ensuite au Bismuth-Mucilage et à l'huile de paraffine.

(a) (b) (c) (d) (e) (f) (g) (h) (i) (j) (k) (l) (m) (n) (o) (p) (q) (r) (s) (t) (u) (v) (w) (x) (y) (z)

o suivie depuis

e suivie depuis

is selles quotidien
deuxième selle.

xpérimentée, a rais

expérimentée, a rais
paraffine et du

pendant un jour.

pendant un jour.
Effet en ait été nul

OBSERVATIONS Nos 26, 27, 28

Il s'agit de trois malades ambulatoires, auxquels le médicament expérimenté a été administré, mais qui ne sont pas revenus consulter. Nous ne possédons pas le résultat de l'essai pour ces sujets.

Observation No. 26 Mme TUA 40 ans, est venue consulter pour une thrombose hémorroïdaire. C'est, de plus, une malade qui présente une constipation opiniâtre ancienne, sans douleur. Elle est mise à l'association médicamenteuse expérimentée; on lui associe du Molagar. La malade ne revient pas consulter.

Observation No.27 Mme DEN présente une constipation opiniâtre ancienne par atonie. Elle prend l'association médicamenteuse expérimentée. Elle ne revient pas consulter.

Observation No. 28 Mr. VER 57 ans, est venu consulter pour un prurit anal. Il présente une constipation ancienne ; ses selles sont irrégulières dans le temps. Il utilise habituellement des tisanes laxatives. Il prend l'association médicamenteuse expérimentée, à raison de quatre gélules par jour. Il n'est pas revenu consulter.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

L'expérimentation clinique a donc porté sur un ensemble de 28 malades. Mais, seuls 24 cas sont interprétables ; en effet, 3 sujets ne se sont pas représentés après la prise du médicament ; et un autre sujet n'a absorbé le médicament que 24 heures ; dans ce cas, d'ailleurs, la tolérance immédiate au produit a été excellente.

CHOIX DES MALADES

Dans l'absolu, le matériel d'expérimentation de ce travail n'aurait dû porter que sur un lot de malades ne comportant que des constipations fonctionnelles atoniques pures par hypovagotonie.

Il aurait donc fallu pratiquer chez l'ensemble des patients un sigmoïdogramme, qui aurait montré chez les atoniques les modifications graphiques de l'enregistrement colique : absence ou diminution d'amplitude des contractions. On conçoit la difficulté de pratiquer en clinique un tel choix dans le cadre de l'expérimentation d'un produit à visée laxative.

Nous avons choisi des malades du "tout venant". Leur interrogatoire, leurs antécédents, orientaient plutôt vers une origine atonique de la constipation ; absence de douleur sauf dans quelques cas de colite thérapeutique, absence de boudin colique spasmodique et douloureux.

Il faut remarquer l'âge souvent avancé des sujets choisis puisque 16 d'entre eux avaient plus de 60 ans et parmi eux 3 avaient plus de 80 ans.

Au total, nous avons donc 24 malades que l'on peut classer ainsi :

- 1° 6 cas de colite thérapeutique,
- 2° 8 cas de constipation fonctionnelle non décompensée avec une exonération lente et difficile,
- 3° 10 cas de constipation fonctionnelle décompensée se manifestant par une alternance de phases de constipation vraie pendant lesquelles l'exonération intestinale est nulle ou très insuffisante, et de périodes de débâcle intestinale.

Parmi les malades choisis, 5 ont eu une radiographie du côlon ; celle-ci a montré :

- 2 fois, un dolichsigmoïde avec évacuation imparfaite,
 - 1 fois, un dolichocôlon,
 - 1 fois, un côlon normal, évacuant mal,
 - 1 fois, un côlon spasmé avec diverticulose descendante et transverse et quelques diverticules sigmoïdiens.
-

RESULTATS

Nous avons collationné les résultats obtenus dans chaque catégorie de sujets choisis :

1° Colite thérapeutique

Il s'agissait de malades constipés de longue date et prenant depuis des années des laxatifs irritants : soit phénolphthaleïne, soit bourdaine, soit sels magnésiens. Les doses prises étaient souvent considérables et les résultats obtenus étaient tantôt insuffisants, tantôt se caractérisaient par des débâcles de selles liquides. Un certain nombre d'entre eux présentaient des douleurs coliques diffuses spontanées caractéristiques chez ce type de malades. Nous avons 6 cas de colite thérapeutique.

a) Dans 4 cas, le résultat obtenu a été satisfaisant dès le début du traitement ; ce résultat s'est maintenu après l'arrêt du médicament. A noter que parmi ces sujets existe un malade (observation No. 24) dont la radiographie du côlon avait montré une diverticulose colique descendante et transverse et quelques diverticules sigmoïdiens ; le côlon était spasmé.

Il s'agit là d'un résultat en apparence paradoxal qui vient confirmer la notion soulignée par de nombreux auteurs et notamment par CATTAN de la difficulté qu'il y a à affirmer même radiologiquement des modifications neuro-végétatives de la contraction colique.

b) Dans 2 cas, nous avons observé des incidents thérapeutiques :

- une fois, il s'agissait de veriges qui sont apparus après trois jours de traitement (observation No. 9) et ont disparu dès l'arrêt du traitement ;

- une fois, il s'agissait de bouffées de chaleur avec congestion du visage, apparaissant dès la première prise du médicament. Il est à noter que cette malade (observation No. 23) présentait une hypothyroïde indiquant plutôt une atonie intestinale ; par contre, elle a consulté pour des proctalgies fugaces évoquant une tendance à la spasticité. Dans ce dernier cas, le médicament n'a eu aucun effet.

2° Constipation Fonctionnelle non Décompensée

Nous avons 8 malades entrant dans cette catégorie. C'est là que nous avons eu le plus grand nombre d'incidents.

a) Dans 1 cas, le résultat obtenu a été satisfaisant et s'est poursuivi après arrêt du traitement.

b) Dans 1 cas, le résultat a été satisfaisant seulement pendant la prise du médicament. Il s'agit d'une malade (observation No. 18) pour laquelle le lavement baryté avait montré un dolicho-côlon avec évacuation très imparfaite.

c) Dans 1 cas le résultat n'a été correct que pendant les premiers jours du traitement ; il semble que l'on ait alors assisté à un épuisement des effets du médicament (observation No. 10).

d) Dans 5 cas, nous avons observé des incidents thérapeutiques :

- Dans 4 cas, ces incidents ont été à type de vertiges et de bouffées de chaleur avec congestion du visage. A noter que parmi ces sujets figure une malade (observation No. 19) présentant un dolicho-sigmoïde.

- Dans 1 cas, il s'agissait de coliques abdominales survenant au bout de quelques jours de traitement.

La chronologie de ces incidents est à remarquer :

- Trois fois, ils sont survenus dès la première prise du médicament.

- Deux fois, ils sont survenus après quelques jours de traitement.

3° Constipation Fonctionnelle Décompensée

Dans ce groupe nous avons 10 malades.

a) Dans 3 cas, les résultats obtenus ont été satisfaisants et se sont poursuivis après l'arrêt du médicament.

b) Dans 6 cas, nous n'avons obtenu un résultat que pendant les premiers jours de la prise du médicament. Il est à noter que ce groupe de malades a la moyenne d'âge la plus élevée, elle est de 76 ans, alors que la moyenne d'âge globale est de 63 ans.

c) Dans 1 cas, (observation No. 12), la prise du médicament n'a entraîné aucun effet ; la malade a pris d'elle-même 5 gélules, elle a émis alors une selle, elle a parfaitement toléré cette dose importante.

d) Dans ce groupe de sujets, il n'y a eu aucun incident thérapeutique.

TABEAU RECAPULATIF

		Colique thérapeutique	Constipation fonctionnelle non décompensée	Constipation fonctionnelle compensée
Nombre de cas		6	8	10
Bons résultats se poursuivant après l'arrêt du traitement		4	1	3
Bons résultats seulement pendant la durée du traitement		-	1	-
Bons résultats pendant seulement le début du traitement		-	1	6
Effet nul		-	-	-
Incidents thérapeutiques	A type de coliques	-	-	-
	Immédiats	1	3	-
	A type de coliques	-	1	-
	Retardés	1	1	-

RECAPITULATION DES RESULTATS

Au total, sur nos 24 malades, nous avons obtenu les résultats suivants que nous pouvons récapituler sous forme de tableau :

Résultats			Nombre de cas	Pourcentage
Bons résultats se poursuivant après l'arrêt du traitement			8	33%
Bons résultats seulement pendant la durée du traitement			1	4%
Bons résultats pendant seulement le début du traitement			7	30%
Effet nul			1	4%
Incidents thérapeutiques	Immédiats	A type de coliques	0	-
		A type de vertiges et bouffées de chaleur	4	17%
	Retardés	A type de coliques	1	4%
		A type de vertiges et bouffées de chaleur	2	8%
				29%

Au total, la médication a été active dans 19 cas ; elle a été inactive dans 5 cas. A noter le gros pourcentage d'incidents thérapeutiques (29%).

TOLERANCE DU MEDICAMENT

Des incidents thérapeutiques ont été observés. Ils sont manifestés :

1° Dans 6 cas, par des vertiges, des bouffées de chaleur avec congestion du visage.

2° Dans 1 cas, par des coliques abdominales.

Ces incidents, quel que soit leur type, ont eu lieu chronologiquement de deux façons :

1° Dans 4 cas, ils sont survenus de façon précoce, dès la première prise du médicament.

2° Dans 3 cas, ils sont survenus d'une façon retardée, dans un délai de 3 à 4 jours après le début du traitement.

Ces troubles qu'ils soient précoces ou tardifs à type de coliques ou de bouffées de chaleur, ont tous disparu dès l'arrêt du traitement.

Dans les 17 autres cas, le médicament a été parfaitement toléré par le malade. Il faut rappeler à ce propos le cas de la malade (observation No. 12) qui, devant l'inefficacité du traitement, a absorbé en une seule fois 5 gélules du produit, sans en être en quoi que ce soit incommodée ; cette dose importante a déclenché une selle.

Il est à noter que, dans les 3 cas d'incidents retardés, les malades ont eu une selle quotidienne pendant les quelques premiers jours du traitement, jusqu'à l'apparition des troubles qui ont fait suspendre l'administration du médicament.

INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS

CHOIX DE LA POSOLOGIE

La posologie a été choisie par rapport à la quantité de potassium; elle a été de 1,50 g par jour, ce qui semble être une dose moyenne.

Cette posologie a paru suffisante dans la plupart des cas (23 cas). Elle semble avoir été insuffisante chez une de nos malades (observation No. 12) qui n'a eu un résultat qu'après la prise en une seule fois de cinq gélules, soit 2,50 g de potassium.

Dans un certain nombre de cas, il semble que la répétition des doses ait entraîné au bout de quelques jours une inversion des effets recherchés, peut être en créant une hypervagotonie transitoire. C'est à cette cause que l'on peut rattacher également l'épuisement des effets de la drogue. Dans le premier cas, le surdosage a déclenché des manifestations vasomotrices périphériques ; dans le second cas, l'effet du surdosage a été la cessation de l'efficacité.

La preuve de cet effet de surdosage est donnée par l'observation No. 23, dans laquelle l'anamnèse devait faire penser à une constipation spasmodique du fait de la coexistence d'une proctalgie fugace ; dans ce cas, l'effet thérapeutique a été nul et s'est accompagné de gros troubles vasomoteurs

De ces quelques considérations découlent les indications thérapeutiques :

1° La synergie médicamenteuse doit être strictement réservée aux constipations atones et à priori hypovagotoniques ou hypersympthicotoniques. Dans l'impossibilité qu'il y a en pratique à effectuer un sigmoïdogramme, il est nécessaire d'essayer de faire la preuve de cette atonie par l'examen radiologique. Dans ce cadre, on tiendra compte des constipations atones pures sans modifications du calibre et de la longueur du côlon et à fortiori des dolicho-mégacolons fonctionnels.

2° L'effet recherché doit être un effet "starter", c'est à dire celui de déclencher des contractions intestinales efficaces.

3° Mais il faut être extrêmement réservé sur la poursuite du traitement pendant plus de trois jours, tout au moins en conservant les doses initiales, par crainte d'aboutir à une modification inverse du trouble neuro-végétatif de la tonicité intestinale.

4° Lorsque, radiologiquement, l'atonie intestinale paraît manifeste et que les résultats sont nuls ou insuffisants, en même temps que la tolérance est parfaite, on est en droit d'augmenter la posologie du médicament jusqu'à donner 2,50 g ou même 3 grammes de sels potassiques.

5° Parmi les contre-indications, en dehors de celles tirées du type de la constipation, il faut rappeler la nécessité impérative de ne pas prescrire du potassium en cas d'insuffisance rénale.

CONCLUSIONS

I. Les données physiologiques montrent qu'il est justifié de traiter certains troubles de la motricité intestinale à l'aide de substances choliniques à section parasymphomimétique prédominante.

II. Nous nous sommes adressés à une synergie médicamenteuse comportant :

- 1° du potassium, dont l'effet sur la motricité intestinale est bien connue depuis les travaux de GUERRE.
- 2° un dérivé de l'acétyl-choline dont l'effet vagomimétique sur la contraction intestinale est connue depuis longtemps.

L'association de ces deux substances est justifiée par les travaux de HAZARD, qui a montré que le potassium renforçait sur le duodénum isolé du rat l'action de l'acétyl-choline.

III. Notre choix s'est arrêté :

- d'une part, sur le tartrate de potassium en tant que sel basique bien toléré.
- d'autre part, sur le bromure d'acétyl-choline actif par voie buccale.

IV. Nous avons traité 24 malades que l'on peut caractériser ainsi :

- 6 cas de colite thérapeutique,
- 8 cas de constipations fonctionnelle non décompensée.
- 10 cas de constipation fonctionnelle décompensée

V. Les résultats ont été satisfaisants dans 8 cas, c'est-à-dire que l'on a obtenu un mouvement intestinal normal pendant la prise de médicament, mouvement qui s'est prolongé par la suite.

Dans 7 cas, après une amélioration initiale de la constipation, la poursuite du traitement est brusquement devenue sans effet.

Dans un cas, l'exonération intestinale n'a été satisfaisante que pendant la période d'absorption du médicament.

Dans 3 cas, les résultats ont été satisfaisants pendant une courte période et la poursuite du médicament a donné lieu à des incidents thérapeutiques.



Dans 4 cas, une intolérance immédiate a fait cesser le traitement.

Dans un cas, l'effet a été nul.

VI. Les incidents, bénins ont toujours cessé avec l'arrêt du traitement; ils ont été précoces ou retardés. Il s'agit :

- dans 1 cas, de coliques abdominales
- dans 6 cas, de vertiges et de bouffées de chaleur.

VII. Les inconvénients sont liés :

- une indication thérapeutique erronée, chez des sujets vagotoniques
- à un surdosage.

VIII. Cette thérapeutique doit être strictement réservée à des constipations dont le caractère atonique doit être vérifié par un examen radiologique valable du côlon.

L'effet recherché doit être une mise en route des contractions coliques ; il semble qu'il soit préférable de cesser la médication dès que cet effet est obtenu.

Vu, le Doyen :

BINET

Vu, le Président

DE GENNES

Vu, le Recteur

ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT W.O. - Acétyl-béta-méthyl-coline action of gastro-intestinal tract of normal persons, in abdominal distension, and in certain other conditions.
(Am. J.M. Sc. 1933, 186, 313-323)
2. AELION G. Etude graphique des contractions du côlon sigmoïde chez l'homme. Le sigmoïdogramme.
(Thèse de Paris, 1946)
3. BARENBERG L.H., GREENE D. et GREENSPAN L. Congenital megacolon.
(Pediat., 1941, 18, 579-586)
4. BENSAUDE A. et MILLSTEIN J. - Etude thérapeutique d'une association de mucilage d'ispaghule et de citrate de potassium dans les constipations chroniques par atonie.
(Presse Médicale, 68ème année, No. 57 24 Dec 1960, p. 2229-2230).
5. CATTAN R. - Essai d'une thérapeutique anticholinestérasique et vitaminique dans le dolichomégacolon de l'adulte et dans certaines constipations fonctionnelles.
(Semaine des Hopitaux de Paris, 1947, No. 48, 2914-2917).
6. CATTAN R. - La thérapeutique vagomimétique en pathologie digeste et plus particulièrement dans les mégasplachnies.
(Semaine des Hopitaux de Paris, 1947, No. 48 2909-2911).
7. CATTAN R. - Comment traiter les constipations.
(Editions Médicales, Flammarion 1953, vol. I p. 112).
8. CATTAN R. - Les dérivés de la choline dans les dolichomégacolons et les constipations fonctionnelles.
(Semaine des Hop. de Paris, 2 Jan 1954. No. 1)
9. COMBEMALE P., PARIS J. VAULERENBERGHE J. - Etude comparée de l'action de l'acétyl-choline et de l'acétyl-béta-méthyl-choline sur l'intestin isolé du lapin.
(Compte rendu Sté Biologie, 1947, 141, 1237-1240)
10. DANY H. - Réactions de cure et équilibre électrolytique.
(Presse Médicale, 1955, 63, 591-592)
11. DEBAY - L'hormone cholinique entéro-moteurs de synthèse.
(Semaine Hôp. Paris, 1951, No. 27)

